

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
5 juillet 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/47468 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: **A61K**  
(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/03605

(22) Date de dépôt international:  
20 décembre 2000 (20.12.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/16360 23 décembre 1999 (23.12.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): **AVEN-  
TIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement): **EVERS,**  
Michel [FR/FR]; 8, rue Robert Schuman, F-94510 la  
Queue en Brie (FR).

(74) Mandataire: **MORVAN, Michèle;** Aventis Pharma S.A.,  
Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165  
Antony Cedex (FR).

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée:**

— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.



**WO 01/47468 A2**

(54) Title: ASSOCIATION OF DEOXYFRUCTOSAZINE AND AN ANTIDIABETIC INHIBITING ALPHA-GLUCOSIDASE

(54) Titre: ASSOCIATION DE DEOXYFRUCTOSAZINE ET D'UN ANTIDIABETIQUE INHIBITEUR D'ALPHA-GLUCOSI-  
DASE

(57) Abstract: invention concerns the association of deoxyfructosazine and an antidiabetic inhibitor of glucosidase, pharmaceutical  
compositions containing said association and their use for preventing and/or treating type 2 diabetes and its complications.

(57) Abrégé: La présente invention concerne l'association de déoxyfructosazine et d'un antidiabétique inhibiteur d'alpha-glucosi-  
dase, les compositions pharmaceutiques contenant cette association et leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement du diabète  
de type 2 et ses complications.

ASSOCIATION DE DEOXYFRUCTOSAZINE ET D'UN ANTIDIABETIQUE  
INHIBITEUR D'ALPHA-GLUCOSIDASE

La présente invention concerne l'association de déoxyfructosazine et d'un  
5 antidiabétique inhibiteur d'alpha-glucosidase, les compositions pharmaceutiques  
contenant cette association et leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement du  
diabète de type 2 et ses complications.

La déoxyfructosazine ou (2-[(1R,2S,3R)(1,2,3,4-tétrahydroxybutyl]-5-  
[2'S,3'R)(2',3',4'-trihydroxybutylpyrazine]) est connue pour ses propriétés  
10 antidiabétiques (WO97/28813).

Les antidiabétiques inhibiteurs d'alpha-glucosidase sont notamment utilisés dans le  
traitement du diabète non sucré insulino-indépendant. Ils sont généralement utilisés  
en addition à un régime alimentaire.

Parmi ces antidiabétiques, on peut notamment citer l'acarbose : Glucor<sup>R</sup>, Glucobay<sup>R</sup>,  
15 Diastabol<sup>R</sup> (US4062950), le miglitol : Glyset<sup>R</sup> (US4639436), le voglibose (EP56194),  
le camiglibose (EP344383).

Il a maintenant été trouvé que l'association des antidiabétiques inhibiteurs d'alpha-  
glucosidase et de la déoxyfructosazine présente un effet synergistique dans le  
traitement du diabète de type 2 et ses complications.

20 Plus particulièrement, l'invention concerne les associations de déoxyfructosazine et  
d'acarbose, de miglitol, de voglibose ou de camiglibose.

Encore plus préférentiellement, l'invention concerne l'association de  
déoxyfructosazine et d'acarbose.

L'activité des associations peut être déterminée par les méthodes couramment employées par l'homme de l'art dans le domaine des antidiabétiques. Parmi ces méthodes on peut en particulier utiliser les méthodes suivantes :

A - activité en dose unique, chez le rat traité à la streptozotocine

- 5 Des rats Wistar mâles pesant 180 à 200 g sont rendus diabétiques par injection intraveineuse de 60 mg/kg de streptozotocine. Au bout de 72 heures, la glycémie des animaux est mesurée au glucomètre. Les animaux dont la glycémie est inférieure à 2 g/l ne sont pas retenus pour l'étude et ceux présentant une glycémie supérieure à 2 g/l sont traités, par voie orale, par gavage à l'aide d'une sonde gastrique, par une
- 10 dose unique soit de déoxyfructosazine seule (5-50-100-150 mg/kg) ou d'acarbose seul (2-5-8 mg/kg) ou d'une association déoxyfructosazine et acarbose. Un groupe d'animaux ne reçoit que le véhicule. Les taux de glycémie sont mesurés à 30 minutes, 1 heure puis toutes les heures pendant 8 heures après le traitement par les produits.

B - activité en dose répétée, chez le rat traité à la streptozotocine

- 15 Des rats Wistar mâles pesant 180 à 200 g sont rendus diabétiques par injection intraveineuse de 60 mg/kg de streptozotocine. Au bout de 72 heures, la glycémie des animaux est mesurée au glucomètre. Les animaux dont la glycémie est inférieure à 2 g/l ne sont pas retenus pour l'étude, ceux présentant une glycémie supérieure à 2 g/l sont traités, par voie orale, par gavage à l'aide d'une sonde gastrique, par une dose par
- 20 jour pendant 30 jours soit de déoxyfructosazine seule (5-50-100-150 mg/kg) ou d'acarbose seul (2-5-8 mg/kg) ou d'une association déoxyfructosazine et acarbose. Un groupe d'animaux ne reçoit que le véhicule. Les taux de glycémie sont mesurés 1 fois par jour.

Les résultats obtenus dans les tests A et B démontrent que, chez les animaux recevant l'association, les taux de glycémie sont nettement inférieurs à ceux des animaux témoins et à ceux des animaux traités par un seul antidiabétique.

C - activité préventive chez la souris élevée à Madagascar

- 5 A des souris élevées à Madagascar, on donne par voie orale par gavage pendant 4 jours soit la déoxyfructosazine seule (5-50-100-150 mg/kg) ou l'acarbose seul (2-5-8 mg/kg) ou une association déoxyfructosazine et acarbose. Trois heures après le dernier traitement, on donne par voie orale 2 g/kg d'une solution aqueuse de glucose. Les concentrations de glucose dans le sang sont déterminées, 20 minutes plus tard, au  
10 moyen d'un glucomètre.

Dans ce test, les résultats obtenus démontrent que, chez les animaux recevant l'association, l'accroissement de la concentration de glucose sanguin est nettement diminué par rapport à celui des animaux non traités et à celui des animaux traités par un seul antidiabétique.

15 D - activité chez le rat Zucker (fa/fa)

- Des rats obèses Zucker (fa/fa) âgés de 5-6 semaines sont traités, par voie orale, en un seul gavage, pendant 7 et 14 jours par la déoxyfructosazine seule (5-50-100-150 mg/jour/kg) ou l'acarbose seul (2-5-8 mg/kg) ou par une association de déoxyfructosazine et acarbose. Les groupes contrôles sont gavés dans les mêmes  
20 conditions avec l'excipient seul. La prise alimentaire et le poids des animaux sont mesurés chaque jour au cours de l'expérience. Au bout de 7 et 14 jours, les rats sont anesthésiés au pentobarbital. Un test de tolérance au glucose (0,5g/kg) est effectué par voie intraveineuse et des échantillons de sang sont prélevés 5, 10, 15, 20, 25 et 30 minutes après l'injection afin de mesurer la glycémie et l'insulinémie.

Les résultats obtenus dans ce test démontrent que, chez les animaux recevant l'association, les réponses au test de tolérance au glucose sont nettement inférieures à celles des animaux témoins et à celles des animaux traités par un seul antidiabétique.

En thérapeutique, ces associations sont donc utiles dans la prévention et/ou le  
5 traitement du diabète de type 2. Ces associations peuvent être utilisés également dans les complications du diabète telles que les hyperlipémies, les troubles du métabolisme lipidique, les dyslipémies, l'obésité, la cataracte diabétique, la neuropathie diabétique dans ses diverses formes (polyneuropathies périphériques et ses manifestations telles que paresthésies, hyperesthésies et douleurs, mononeuropathies, radiculopathies,  
10 neuropathies autonomes, amyotrophies diabétiques), les manifestations du pied diabétique (ulcères des extrémités inférieures et du pied), la néphropathie diabétique dans ses deux formes diffuse et nodulaire.

L'association peut être employée par voie orale, parentérale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

15 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant l'association de déoxyfructosazine et d'un antidiabétique inhibiteur d'alpha-glucosidase, de préférence choisi parmi l'acarbose, le miglitol, le voglibose et le camiglibose et, en particulier, l'acarbose, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et  
20 pharmaceutiquement acceptables et/ou éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif. Les produits qui constituent l'association peuvent être administrés simultanément, séparément ou d'une manière étalée dans le temps de façon à obtenir le maximum d'efficacité de l'association.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon.

- 5 Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs  
10 pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence  
15 des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en  
20 particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

- La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile  
25 ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

La présente invention concerne également la méthode de prévention et/ou de  
5 traitement du diabète de type 2 et ses complications chez un patient qui consiste à administrer au patient une association de déoxyfructosazine et d'un antidiabétique inhibiteur d'alpha-glucosidase choisi, de préférence parmi l'acarbose, le miglitol, le voglibose et le camiglibose et, en particulier, l'acarbose, soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

10 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée et du taux de glycémie initial.

Elles sont généralement, chez l'homme adulte, de 50 à 600 mg de déoxyfructosazine, par voie orale, par jour, en une ou plusieurs prises, la dose de l'antidiabétique inhibiteur d'alpha-glucosidase étant ajustée pour obtenir un taux de glycémie normal.

15 Les doses de l'antidiabétique inhibiteur d'alpha-glucosidase seront déterminées au cas par cas. Elles seront généralement identiques ou inférieures aux doses préconisées en utilisation unique. Ainsi, la dose sera de 100 à 300 mg/jour d'acarbose.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter tel que le taux de  
20 glycémie initial.

La présente invention concerne également, l'utilisation d'une association de déoxyfructosazine et d'un antidiabétique inhibiteur d'alpha-glucosidase choisi, de préférence parmi l'acarbose, le miglitol, le voglibose et le camiglibose et, en

particulier, l'acarbose, pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2 et ses complications.



## REVENDICATIONS

- 1 - Association de déoxyfructosazine et d'un antidiabétique inhibiteur d'alpha-glucosidase.
- 2 - Association selon la revendication 1 pour laquelle l'antidiabétique inhibiteur  
5 d'alpha-glucosidase est l'acarbose, le miglitol, le voglibose ou le camiglibose.
- 3 - Association de déoxyfructosazine et d'acarbose.
- 4 - Association selon l'une des revendication 1 à 3 pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.
- 5 - Composition pharmaceutique contenant une association selon l'une des  
10 revendications 1 à 4.
- 6 - Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2 et ses complications.

THIS PAGE LEFT BLANK